

終末呼気陽圧付加による腎機能低下時の 血行動態とホルモン系の変化ならびに 腎機能改善対策について

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 村上誠一教授)

山 田 秀 治

(平成2年11月10日受付)

雑種の成熟イヌ32頭を用い、終末呼気陽圧 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 付加による腎機能低下時の血行動態とホルモン系の変化を検討すると共に、ドパミンならびに cyclic AMP 誘導体である dibutyl cyclic AMP (DBcAMP) を投与し、これらの腎機能改善効果を検討した。その結果、血行動態については、PEEP を付加しても血圧、脈拍には有意な変化が見られず、クレアチニンクリアランスおよび自由水クリアランスにもほとんど有意な変化が見られなかった。しかし、心係数 (cardiac index, C.I.), 腎血流量 (renal blood flow, RBF), 尿量およびナトリウム排泄分画 (fractional sodium excretion, FE_{Na}) は PEEP 付加によって有意に低下した。一方、ホルモン系については、抗利尿ホルモン、アンギオテンシン II の血中濃度およびレニン活性には著明な変化はなかった。しかし、アルファ心房性ナトリウム利尿ペプチド (α -atrial natriuretic peptide, α -ANP) の血中濃度には明らかな経時的減少がみられた。以上より PEEP 付加時の尿量減少は、C.I. と RBF の低下に伴う近位尿管での水ならびに Na^+ の再吸収の増加と α -ANP の減少によるものと考え、 α -ANP の減少の原因としては、PEEP による心房の圧迫や静脈還流の減少を考える。ドパミンや DBcAMP の投与によって、尿量と FE_{Na} は前値に復したが、C.I. と RBF は前値に復さなかった。薬剤投与による尿量の回復は、近位尿管での水の再吸収が PEEP 付加前のレベルにまで減少することによるものと考え、ドパミンと DBcAMP の併用が尿量の増加に最も有効であると結論する。

Key words positive end-expiratory pressure, renal dysfunction, α -atrial natriuretic peptide, dopamine, dibutyl cyclic AMP

人工呼吸器で人工呼吸を行なう時、一般に用いられるのは間歇的陽圧換気 (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) であるが、動脈血の酸素分圧が低い時にその上昇を目的として、IPPV に終末呼気陽圧 (positive end-expiratory pressure, PEEP) を付加することがある。その PEEP 付加によって尿量が減少することは一般によく知られている^{1,2)}。その原因として、血行動態あるいはホルモン系の関与が考えられている。このうち、PEEP により胸腔内圧が上昇す

るため静脈還流が減少し心臓の前負荷が低下する結果、急速に心拍出量が減少する機序がまず考えられる³⁾。これに対して、PEEP を付加している間、輸血などにより前負荷の低下を防ぎ心拍出量を維持しても尿量の減少を防ぐことはできないという報告⁴⁾は、血行動態の抑制だけでは腎機能の低下が十分に説明できないことを示唆している⁵⁾。この他に、神経系やホルモン系を介する血管収縮反射によって腎血流量が減少する可能性があるということも指摘されている^{1,2,6)}が、ホ

Abbreviations: ADH, antidiuretic hormone; α -ANP, α -atrial natriuretic peptide; Ccr, creatinine clearance; CH_2O , free water clearance; C.I., cardiac index; C.O., cardiac output; Cr, creatinine; DBcAMP, dibutyl cyclic AMP; Dop, dopamine; FE_{Na} , fractional

ルモン系の関与については一致した見解が得られていない。このように、PEEP 付加時の腎機能低下については未解明の点が少ない。一方、臨床的には、PEEP 付加中も尿量を維持することは全身管理上極めて重要である。尿量を維持する方法として、適正な輸液に加えて薬剤の投与が考えられるが、その効果については十分に検討されているとはいいがたい。本研究

では、まず、PEEP を付加した時の血行動態を検討し、これが尿量の回復と共にどのような変化をするかを検討することにした。また、前述のように、輸血や輸液による尿量増加には限界があることから、腎機能改善効果が期待される薬剤投与を考え、その有効性も検討した。すなわち、PEEP による心、血管ならびに腎機能の抑制にドパミンが有効であったという報告が

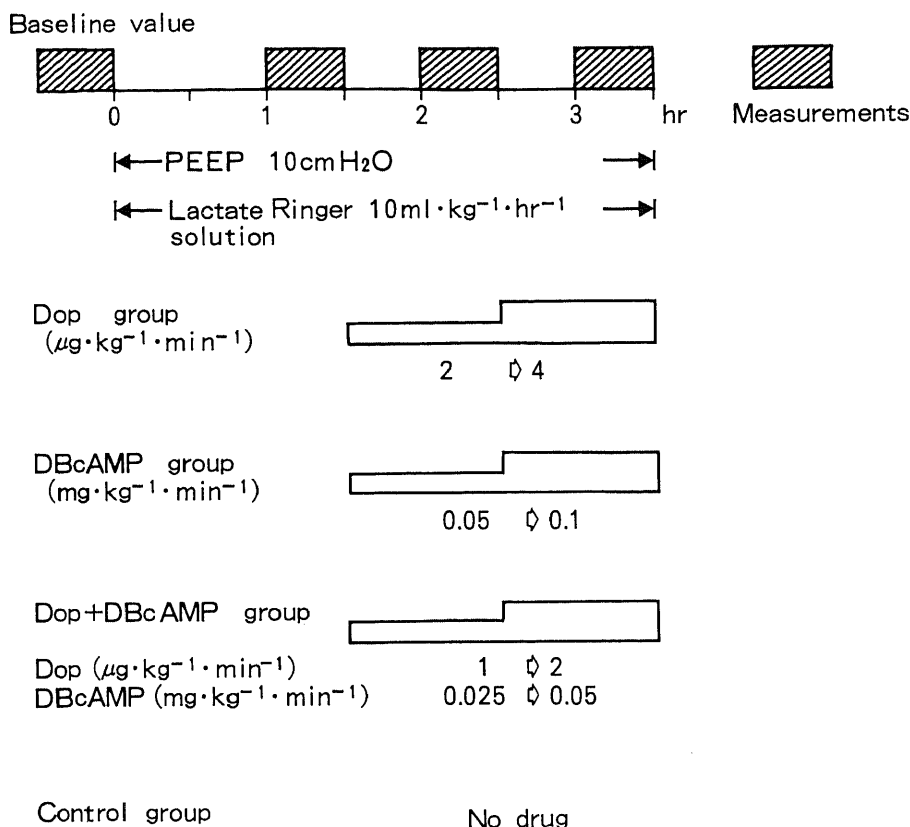


Fig.1. Experimental design was shown. After the measurement of baseline value, 10cmH₂O PEEP was applied. One hour after the PEEP, second measurement was performed. The dogs were then randomly divided into one of the following four groups: Dop group was infused dopamine (Dop) at a rate of $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 1hr, then infused at a rate of $4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for successive 1hr. DBcAMP group was infused dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) at a rate of $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 1hr, then infused at a rate of $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for successive 1hr. Dop+DBcAMP group was infused Dop and DBcAMP simultaneously. The infusion rates of Dop and DBcAMP for the first 1hr were $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and $0.025\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectively. Then the infusion rate was doubled for successive 1hr. Control group was infused lactate Ringer solution only.

sodium excretion; GFR, glomerular filtration rate; IPPV, intermittent positive pressure ventilation; PEEP, positive end-expiratory pressure; RBF, renal blood flow

あることから、PEEP 付加時にドパミンを投与した。さらに、急性循環不全の改善に加えて利尿作用もあるといわれている cyclic AMP の誘導体である dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) の投与も試みた。投与方法は、ドパミンならびに DBcAMP の単独投与および併用投与とし、それぞれについて腎機能改善効果を検討した。

次に、抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone, ADH), レニン, アンギオテンシンIIおよびアルファ心房性ナトリウム利尿ペプチド (α -atrial natriuretic peptide, α -ANP) を測定し、PEEP 付加時のホルモン系の変化についても検討した。

対象および方法

雑種の成熟イヌ32頭 (体重 11.3 ± 1.2 kg) を用い、DM2 (三共ラボラトリー社, 東京) で飼育, 実験当日は

朝より絶食とした。塩酸ケタミン $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 筋注後, サクシニルコリン $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を筋注して気管内挿管し, 酸素+笑気+ペントバルビタールで麻酔を維持した。ペントバルビタールは最初 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を静注し, その後は30分おきに $2 \sim 4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ずつを追加静注した。人工呼吸器 (Harvard apparatus respiration pump, Bodine electric company, Chicago, U.S.A.) を用い, 炭酸正常状態を保つように換気条件を設定した。

左大腿動・静脈にカテーテルを挿入し, 血圧測定, 血液サンプル採取および輸液にあてた。右大腿静脈より 5Fr のスワングアンツカテーテル (American Edwards Laboratories, Anasco, Puerto Rico) を挿入し, 肺動脈へ留置した。

下腹部正中切開により膀胱嚢を作成後, イヌを右側臥位とし経後腹膜に左腎に到達, 尿採取用に左尿管

Table 1. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR)

Control group				
	Baseline	PEEP 1hr	PEEP 2hr	PEEP 3hr
MAP (mmHg)	110.9 ± 16.4	100.5 ± 14.5	$102.5 \pm 15.$	100.8 ± 17.2
HR (beats \cdot min $^{-1}$)	165.8 ± 14.1	177.8 ± 25.4	185.3 ± 32.3	177.8 ± 31.5
Dop group				
	Baseline	PEEP	$2\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$4\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
MAP	133.1 ± 15.5	127.1 ± 15.8	127.4 ± 18.4	126.6 ± 25.8
HR	186.8 ± 29.3	168.8 ± 39.9	170.3 ± 40.5	190.1 ± 25.8
DBcAMP group				
	Baseline	PEEP	$0.05\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$0.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
MAP	135.6 ± 15.8	133.3 ± 14.6	132.5 ± 11.7	130.4 ± 10.1
HR	182.6 ± 22.5	181.9 ± 13.1	178.5 ± 11.0	185.3 ± 23.2
Dop+DBcAMP group				
	Baseline	PEEP	Dop1+DBcAMP0.025	Dop2+DBcAMP0.05
MAP	126.0 ± 8.0	125.9 ± 10.7	128.8 ± 10.5	124.8 ± 9.0
HR	180.5 ± 24.9	178.9 ± 9.6	186.0 ± 14.2	185.1 ± 28.8

Values were means \pm S.D. No significant change was found in each group during the experiment by Student's paired T test. Dop, dopamine; DBcAMP, dibutyryl cyclic AMP

にカテーテルを挿入するとともに、血流量測定のために腎動脈に電磁流量計 (MFV-1200, 日本光電, 東京) のプローベを装着し、その後犬を仰臥位とした。輸液には乳酸加リンゲル液を用い、 $40\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の速度で輸液を開始、中心静脈圧が $0\sim 5\text{mmHg}$ に安定し順調な尿の流出をみた時点からは $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ の定速投与とした。

32頭を8頭ずつ、ドパミン投与群、DBcAMP 投与群、ドパミン+DBcAMP 投与群および対照群の4群に分けた。全身状態ならびに尿産生が安定した後、各群とも30分間にわたって尿量及び腎血流量 (renal blood flow, RBF) を測定した。30分間にわたる測定中の15分目に採血を行い、クレアチニン (creatinine, Cr) と血清浸透圧を測定、20~30分目には血圧、脈拍

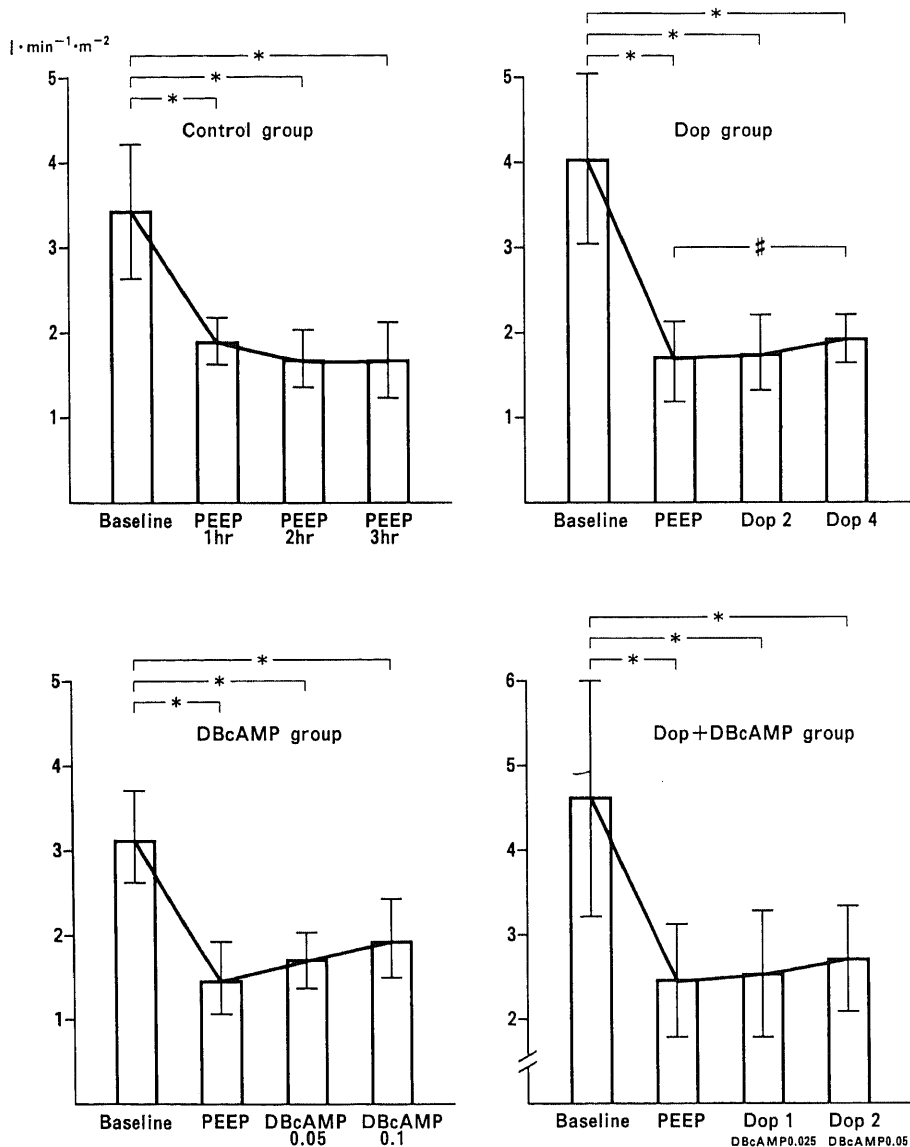


Fig. 2. The change of cardiac index (C.I.) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

および心拍出量 (cardiac output, C.O.) と、血中 Na^+ および K^+ の濃度を測定した。またこの時点で、尿中 Cr , Na^+ , K^+ および尿浸透圧も測定してそれぞれ基準値とし、その後各群とも $10\text{cmH}_2\text{O}$ の PEEP を加えた。1 時間経過後、30 分間にわたって基準値と同様

の項目を同じ時点で測定した。その後、上記の 3 種類の薬剤を投与した。すなわちドパミン投与群では、ドパミンを $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与速度で 1 時間投与し、後半の 30 分間に基準値と同様の項目を同じ時点で測定した。その後、投与速度を $4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ に早

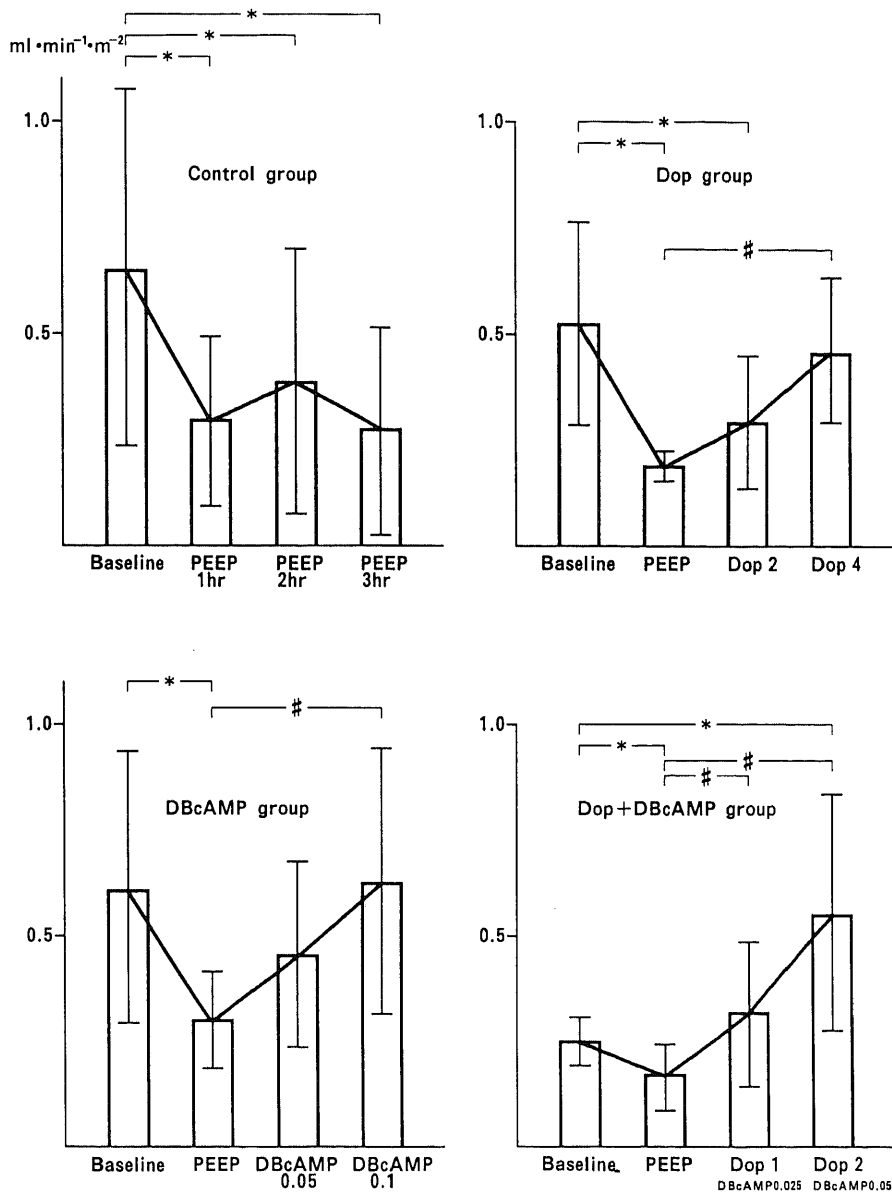


Fig. 3. The change of urine output by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

めて1時間投与し、後半の30分間に再び同様の測定を行なった。次に、DBcAMP 投与群では、DBcAMP を $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の投与速度で1時間投与し、後半の30分間に同様の測定を行ない、さらに $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ に投与速度を早めて1時間投与し、後

半の30分間に同様の測定を行なった。ドパミン+DBcAMP 投与群では、ドパミンを $1 \mu \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ と DBcAMP を $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の投与速度で1時間にわたって投与し、後半の30分間に同様に測定、さらに投与速度を早めてドパミンは $2 \mu \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

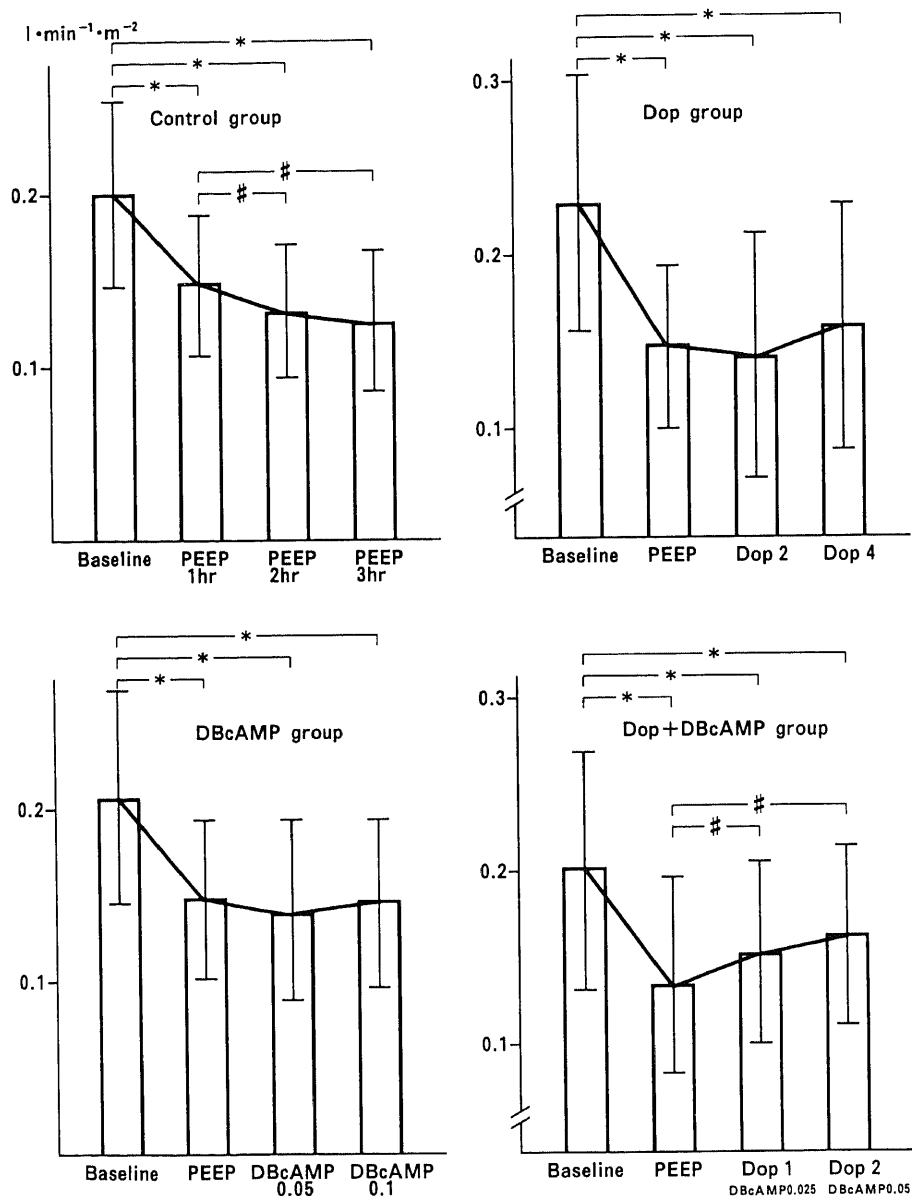


Fig. 4. The change of renal blood flow (RBF) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

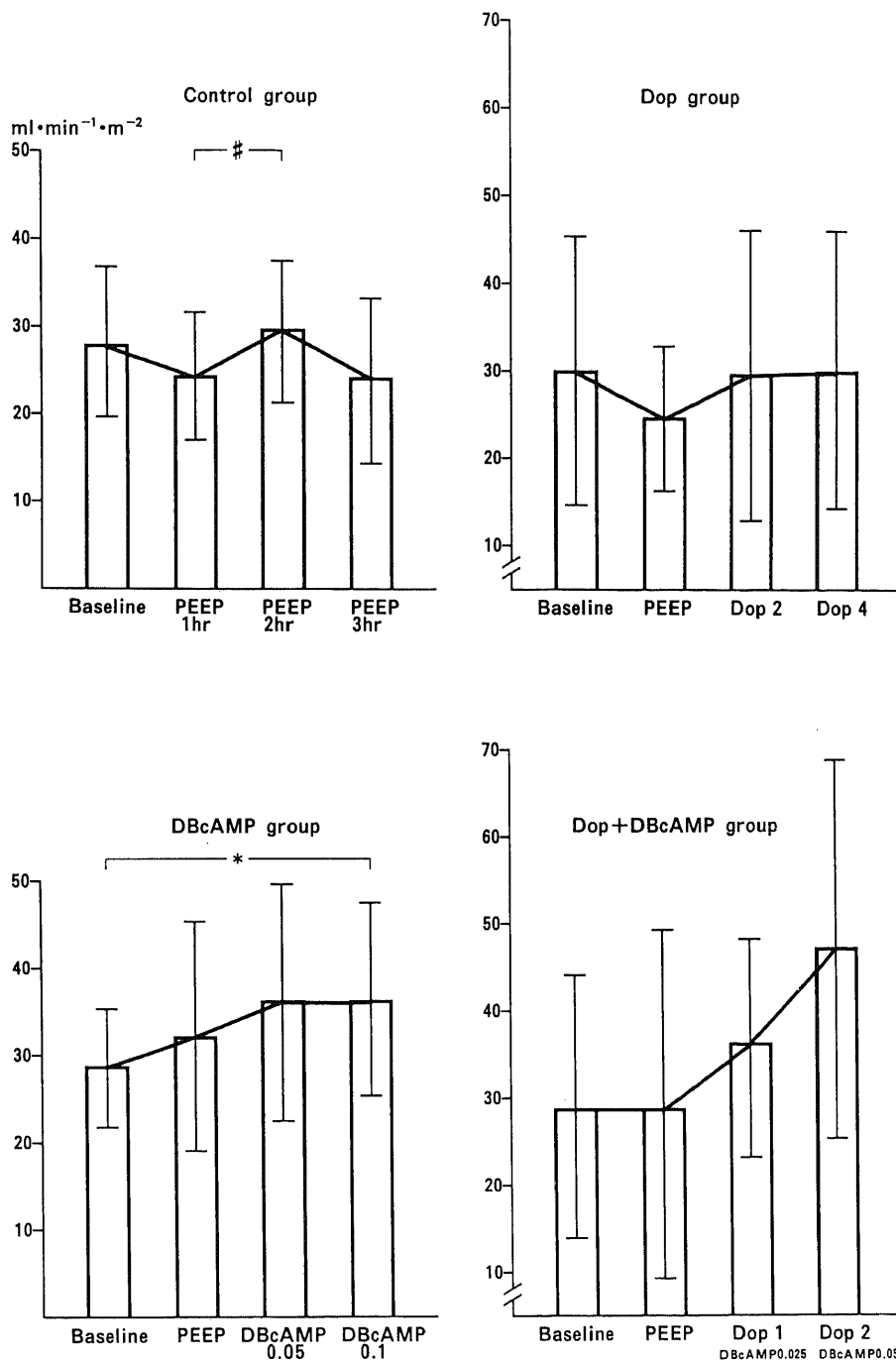


Fig. 5. The change of creatinine clearance (Ccr) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

min^{-1} に DBcAMP は $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ にして 1 時間投与し、後半の 30 分間に同様の測定を行なった (図 1). 対照群では、これらの薬剤を投与せずに同様の測定を行ない、さらに血中 Na^+ および K^+ の測定と同時に、ADH、レニン、アンギオテンシン II および α -ANP も測定した。

得られたデータから心係数 (cardiac index, C.I.) を求めると共に、尿量, RBF, クレアチニークリアラン

ス (creatinine clearance, Ccr) および自由水クリアランス (free water clearance, CH_2O) も体表面積で補正して算出した。体表面積は Gyton のイヌにおける公式⁹⁾ に準じて、 $0.112 \times \text{体重 (kg)}^{0.75}$ で求めた。この他に、ナトリウム排泄分画 (fractional sodium excretion, FE_{Na}) 及び RBF/C.O. も算出した。検定は群内検定のみとし、Student's paired T test を用い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

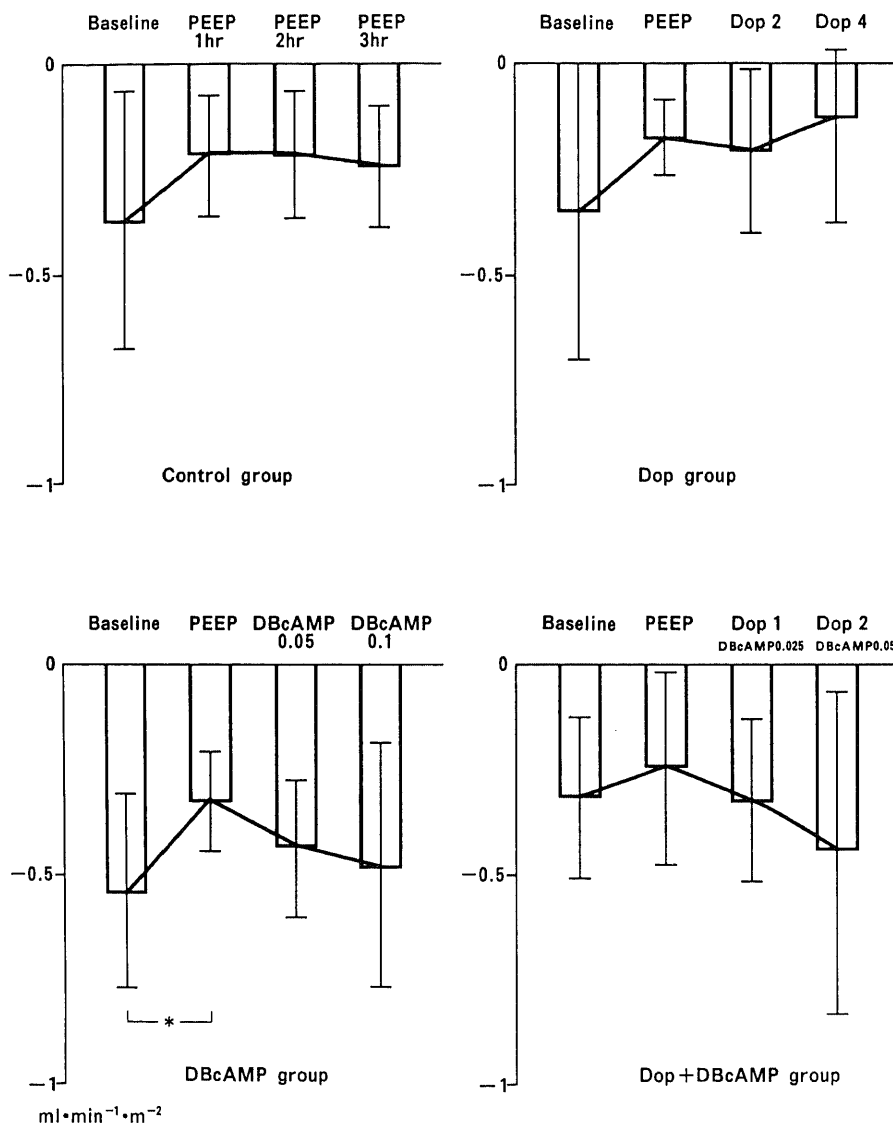


Fig. 6. The change of free water clearance (CH_2O) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutylrly cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline by Student's paired T test.

成績

測定結果は、平均値±標準偏差で表し、基準値と PEEP 付加後 1, 2 および 3 時間値を比較するとともに、

PEEP 付加後の 1 時間値と PEEP 付加後の 2 および 3 時間値についても比較した。その結果、各群とも、平均血圧と脈拍に有意な変化はなかった (表1)。

C.I. は PEEP 付加後有意に低下し、ドパミン、

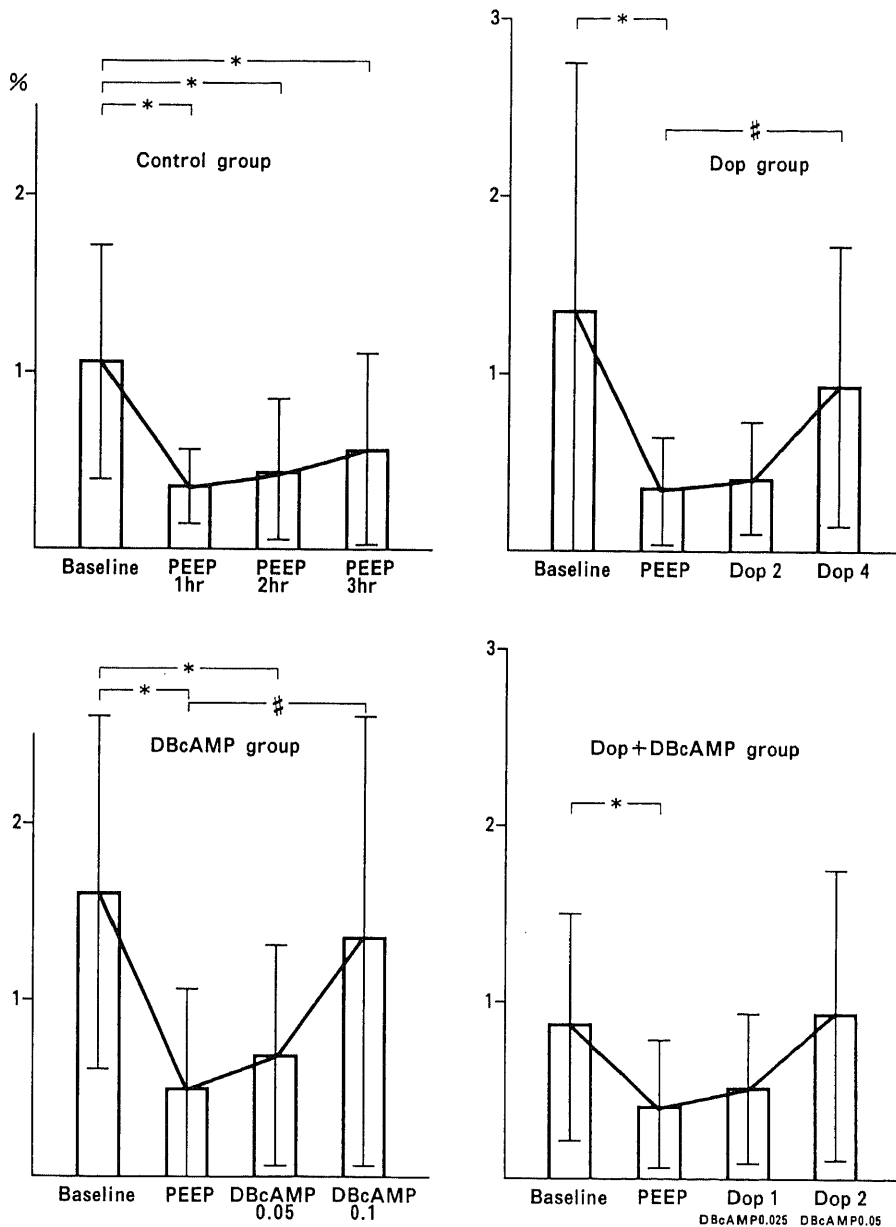


Fig. 7. The change of fractional sodium excretion (FE_{Na}) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, DBcAMP: $mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

DBcAMP あるいはドパミン+DBcAMP の投与によっても基準値より有意に低下したままであった。なお、PEEP 付加後1時間の値と比べた場合には、ドパミン $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与によってのみ C.I. は有意に上昇したが、他は PEEP 付加後1時間値との間に有意差がなかった (図2)。尿量は PEEP 付加後有意

に低下したが、ドパミン $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により基準値と有意差がなくなり、PEEP 付加後1時間の値に比べて有意に上昇した。又、DBcAMP 投与群では、DBcAMP $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により基準値と有意差がなくなり、DBcAMP $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により、PEEP 付加後1時間の値と比べて有意に上昇し

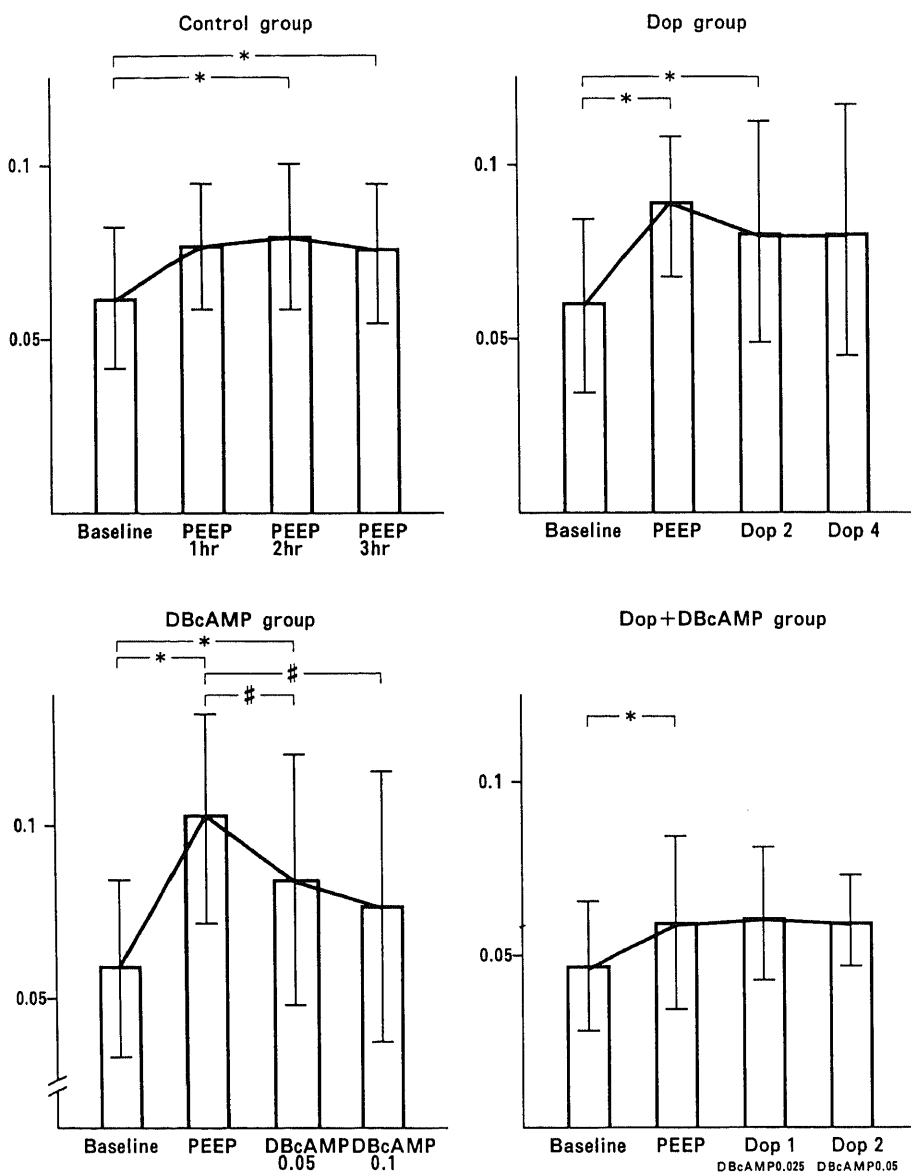


Fig. 8. The change of renal blood flow (RBF)/cardiac output (C.O.) by PEEP and successive change by the infusion of dopamine (Dop) and/or dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP). Dop: $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, DBcAMP: $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline, # $P < 0.05$ vs PEEP 1hr by Student's paired T test.

た. ドパミン+DBcAMP 投与群では, ドパミン $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ +DBcAMP $0.025\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与により, 基準値と有意差がなくなり, PEEP 付加後1時間の値に比して有意に上昇した. さらに, ドパミン $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ +DBcAMP $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与により, 基準値と PEEP 付加後1時間の

値のいずれに比しても有意に上昇した. 対照群では, 基準値より有意に低下したままであった (図3).

RBF は PEEP 付加後有意に低下し, ドパミン, DBcAMP あるいはドパミン+DBcAMP 投与によっても基準値に比し有意に低下したままであった. なお, PEEP 付加後1時間の値と比べると, ドパミン1

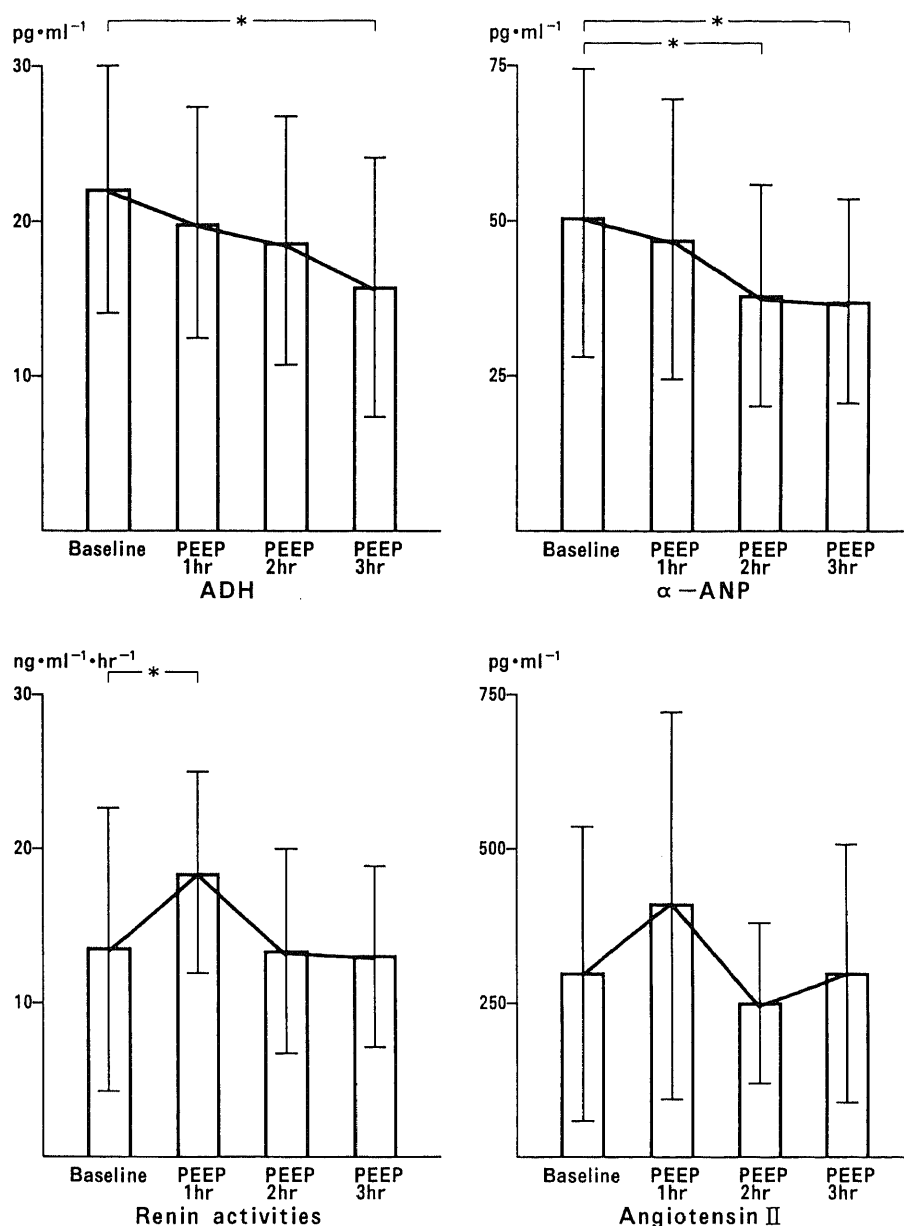


Fig. 9. Hormonal changes by PEEP in control group. Vertical bars represent means \pm S.D. * $P < 0.05$ vs Baseline by Student's paired T test.

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ +DBcAMP $0.025\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ およびドパミン $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ +DBcAMP $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与によってのみ RBF は有意に上昇したが、その他の群では有意差がなかった。一方、対照群では、時間と共に低下傾向を示した (図4)。

Ccr は、ドパミンおよびドパミン+DBcAMP 投与群では有意な変化はなかったのに対し、対照群では PEEP 付加後 2 時間の値が PEEP 付加後 1 時間の値に比し有意に上昇した。これに対し、DBcAMP 投与群では、 $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与後の値が基準値に比し有意に上昇した (図5)。

CH_2O は、実験中ずっと負の値をとり、DBcAMP 投与群での PEEP 付加後 1 時間の値のみが基準値に比し有意に上昇したが、その他に有意な変化がみられなかった (図6)。

FE_{Na} は PEEP 付加後有意に低下し、対照群では基準値に比し有意に低下したままであったが、ドパミン $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により基準値と有意差がなくなり、ドパミン $4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により、PEEP 付加後 1 時間の値に比し有意に上昇した。DBcAMP 投与群では、DBcAMP $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与により基準値と有意差がなくなり、PEEP 付加後 1 時間の値と比べて有意に上昇した。また、ドパミン+DBcAMP 投与ではいずれの投与量でも基準値と有意差がなくなった (図7)。

RBF/C.O. は、PEEP 付加後対照群を除いて有意に上昇し、ドパミン投与群では、ドパミン $4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与で基準値と有意差がなくなった。又、DBcAMP 投与群では、投与により PEEP 付加後 1 時間の値に比し有意に低下し、DBcAMP $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与に至って基準値と有意差がなくなった。ドパミン+DBcAMP 投与群では、投与により基準値と有意差がなくなった。一方対照群では、PEEP 付加後 2 時間目以降から基準値に比し有意な上昇がみられた (図8)。

対照群についてのみ測定したホルモン系の変化では、PEEP 付加の 1 および 2 時間後には ADH は有意に変化しなかったが、3 時間後には有意に低下した。 α -ANP は、PEEP 付加の 1 時間後には変化がみられなかったが、2 および 3 時間後に有意に低下した。レニン活性は PEEP 付加の 1 時間後に有意に上昇したが、2 および 3 時間後には基準値に戻った。アンギオテンシン II には終始有意な変化はなかった。 (図9)。

考 察

まず、PEEP 付加の影響について述べる。今回の研

究では、表 1 に示すように平均血圧と脈拍に有意な変化はなかったが、図 3 に示すように PEEP 付加により尿量は有意に低下し、図 2, 4 に示すように C.I. と RBF も PEEP の付加により有意に低下した。糸球体濾過率 (glomerular filtration rate, GFR) は、PEEP の付加中低下するという報告が多い¹¹⁾ が、図 5 に示すように Ccr は低下しておらず、図 6 に示すように CH_2O も全般を通して負の値をとり有意な変化がみられなかった。これらの所見から考えて、遠位尿細管での水の再吸収は PEEP 付加によっても阻害されていないものと思われる。一方、図 7 に示すように FE_{Na} は、PEEP によって減少した。よって、PEEP 付加による尿量の減少は、遠位尿細管ではなく近位尿細管での水と Na^+ の再吸収の増加によると考えられる。一方、図 8 に示すように、RBF/C.O. は PEEP により増大しており、それなりに代償機構が働いたものと考えられる。しかし、PEEP による尿量の低下を回復させるまでには至らなかった。

次に対照群におけるホルモンの変化について述べる。図 9 に示すように、ADH の上昇はみられず、レニンは一度上昇したがすぐに基準値まで低下した。また、アンギオテンシン II には有意な変化はなかった。よって、これら 3 つのホルモンは PEEP 付加による尿量減少にほとんど関与していないものと思われた。一方、 α -ANP は PEEP により有意に減少し、尿量減少に関与している可能性があるものと考えられた。これまでの報告では、PEEP の付加にともなって ADH が上昇するというものもあるが、血中 ADH 濃度と腎機能変化の間には密接な相関がない¹²⁾ とする結果も寄せられている。さらに、人においては PEEP によって ADH は変化しないという最近の報告もある⁹⁾。これに対して α -ANP については、PEEP 付加時に減少し尿量低下に関与しているのではないかという報告がある¹⁰⁻¹²⁾。

α -ANP は、心房で生成、貯蔵および分泌され^{13,14)}、心房の拡張により分泌が増加するといわれている¹⁵⁻¹⁷⁾。従って、今回確かめられた α -ANP の減少は、PEEP によって伸展された肺によって心房が圧迫されたことや心臓への静脈還流の減少によってもたらされたものと考えられる。

今回の実験を総括すると、PEEP による尿量の減少は C.I. と RBF の低下に伴う近位尿細管での水と Na^+ の再吸収の増加と、 α -ANP の減少によるものと考えられた。

次に、PEEP 付加による尿量減少に対する薬剤の効果について述べる。PEEP 付加により低下した C.I. と

RBF は、図 2, 4 に示すように、ドパミンおよび DBcAMP の投与によっても基準値にまで回復しなかった。しかしながら、対照群では RBF が次第に低下傾向を示していることから、これらの薬剤は、少なくともそれ以上の低下傾向を防止したものと推定される。また、ドパミン+DBcAMP 投与群では、基準値に戻らないまでも RBF が上昇傾向を示しているの、投与量を増やせば基準値に復することも期待される。一方図 3 に示すように、尿量は薬剤投与により回復し、ドパミン $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ +DBcAMP $0.05 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 投与においては、基準値と PEEP 付加後 1 時間値のいずれに比べても有意に上昇した。

このように、C.I. と RBF が回復していないのに尿量が回復した機序について考察してみる。図 5 に示すように、GFR を反映すると思われる Ccr が対照群と DBcAMP 群の一部で増加した以外には有意に変化せず、図 6 に示すように、 CH_2O も全経過を通して負の値をとっていたことから考えて、遠位尿細管での水の再吸収は PEEP 付加により阻害されていないものと思われる。一方、図 7 に示すように、 FE_{Na} は PEEP によって減少したが、ドパミンおよび DBcAMP の投与によって前値に復した。よって、薬剤投与による尿量の回復は近位尿細管での水と Na^+ の再吸収が正常のレベルにまで減少したことによるものと思われる。また、図 8 に示すように、RBF/C.O. が増大する代償機構は、ドパミンおよび DBcAMP の投与により尿量が回復するとともに失われていったものと推定されたのに対して、対照群では増大したままであった。このことは、生体は、PEEP による尿量の低下を腎への血流を増やすことにより代償できなかったことを示唆している。また、ドパミンおよび DBcAMP の投与により尿量が基準値に復すると、この代償機序も消失していったものと推定される。

今回の実験では、ドパミン、DBcAMP およびドパミン+DBcAMP 投与により、PEEP 付加後の低下した C.I. と RBF は正常値に復しなかったが尿量は正常値に復した。すなわち、どの薬剤群も尿量回復に有効であったといえるが、これらのうちのどの薬剤が最も有効であったかということになると、基準値に回復させないまでも PEEP 付加後 1 時間の値に比べて RBF に上昇傾向をもたらしたドパミン+DBcAMP がよく、ドパミン群および DBcAMP 群の半量ずつを加えた量で良い効果をあげた。すなわち、ドパミンを $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ と DBcAMP を $0.025 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与速度で 1 時間にわたって投与することにより尿量は基準値に復し、投与速度を早めて、ドパミンを 2

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ に、DBcAMP を $0.05 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ にして 1 時間投与した場合には尿量は基準値よりも増加した。

結 論

雑種の成熟イヌ 32 頭を用い、PEEP 付加時の腎機能低下状態での血行動態及びホルモン系の変化について検討するとともに、ドパミンと dibutyl cyclic AMP (DBcAMP) を投与してその腎機能改善効果を検討し、次の結論を得た。

1. 実験を通して、血圧や脈拍には有意な変化が見られず、Ccr および CH_2O にもほとんど有意な変化は見られなかった。一方、C.I., RBF, 尿量および FE_{Na} は、PEEP 付加によって有意に低下した。

2. ADH, レニンおよびアンギオテンシン II には尿量減少に関与していると思われるような変化が見られなかった。しかし、 α -ANP は PEEP 付加により有意に減少し、尿量減少に関与しているものと思われる。 α -ANP の減少の原因としては、PEEP による心房の圧迫や静脈還流の減少を考える。

3. 以上により、PEEP 付加による尿量減少は、C.I. と RBF の低下に伴う近位尿細管での水と Na^+ の再吸収の増加と、 α -ANP の減少によるものと考えられる。

4. ドパミンあるいは DBcAMP の投与によって、尿量と FE_{Na} は基準値に復したが、C.I. と RBF は回復しなかった。よって、薬剤投与による尿量の回復は、近位尿細管での水の再吸収を正常のレベルにまで減少させたことによるものと思われ、ドパミンと DBcAMP の併用が最も効果的であると結論する。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に深甚の謝意を表します。また御指導賜った小林勉助教授、山本健講師、実験に御協力いただいた厚生連高岡病院麻酔科佐伯善機部長および教室員の皆様に深謝致します。

本研究の主旨は、1988 年第 9 回世界麻酔学会 (Washington D.C.), 1988 年第 35 回日本麻酔学会 (金沢市)¹⁸⁾, 1989 年第 36 回日本麻酔学会 (山口市)¹⁹⁾ において発表した。

文 献

- 1) Berry, A. J.: Respiratory support and renal function. *Anesthesiology*, 55, 655-667 (1981).
- 2) Priebe, H. J. & Hedley-whyte, J.: Respiratory support and renal function. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 22, 203-225 (1984).

- 3) **Marini, J. J., Culver, B. H. & Butler, J.:** Effect of positive end-expiratory pressure on canine ventricular function curves. *J. Appl. Physiol.*, **51**, 1367-1374 (1981).
- 4) **Qvist, J., Pontoppidan, H., Wilson, R. S., Lowenstein, E. & Laver, M. B.:** Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: The effect of hypervolemia. *Anesthesiology*, **42**, 45-55 (1975).
- 5) **Marquez, J. M., Douglas, M. E., Downs, J. B., Wu, W. H., Mantini, E. L., Kuck, E. J. & Calderwood, H. W.:** Renal function and cardiovascular responses during positive airway pressure. *Anesthesiology*, **50**, 393-398 (1979).
- 6) **Fewell, J. E. & Bond, G. C.:** Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **161**, 574-578 (1979).
- 7) **Margaret, H. & Peter, M. S.:** Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*, **50**, 399-403 (1979).
- 8) **Guyton, A. C., Jones, C. E. & Coleman, T. G.:** *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*, 2nd ed., p12, W. B. Saunders, Philadelphia Toronto London, 1973.
- 9) **Payen, D. M., Farge, D., Beloucif, S., Leviel, F., De La Coussaye, J. E., Carli, P. & Wirquin, V.:** No involvement of antidiuretic hormone in acute antidiuresis during PEEP ventilation in humans. *Anesthesiology*, **66**, 17-23 (1987).
- 10) **Evan, D. K., Yeo, K. T., Margaret, A. K. & Charles, W. B.:** Atrial natriuretic factor may mediate the renal effects of PEEP ventilation. *Anesthesiology*, **69**, 862-869 (1988).
- 11) **Pacher, R., Frass, M., Hartter, E., Woloszczuk, W. & Leitner, C.:** The role of alpha-atrial natriuretic peptide in fluid retention during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Klin. Wochenschr.*, **64**, 64-67 (1986).
- 12) **Karash, E. D., Yeo, K. T., Laposky, B. S., Kenny, M. A. & Buffington, C. W.:** Atrial natriuretic peptide and renal effects of PEEP ventilation. *Anesthesiology*, **67**, A330 (1987).
- 13) **de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T. & Sonnenberg, H.:** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life. Sci.*, **28**, 89-94 (1981).
- 14) **Ballermann, B. J. & Brenner, B. M.:** Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ. Res.*, **58**, 619-630 (1986).
- 15) **Dietz, J. R.:** Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distention. *Am. J. Physiol.*, **247**, R1093-R1096 (1984).
- 16) **Lang, R. E., Tholken, H., Ganten, D., Luft, F. C., Ruskoaho, H. & Unger, T.:** Atrial natriuretic factor-A circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, **314**, 264-266 (1985).
- 17) **Ruskoaho, H., Tholken, H. & Lang, R. E.:** Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. *Pflugers. Arch.*, **407**, 170-174 (1986).
- 18) 山田秀治, 佐伯善機, 山本 健, 小林 勉, 村上 誠一: PEEP による腎機能障害とドパミンおよび dibutyryl cyclic AMP の効果. *麻酔*, **39**, 708-714 (1990).
- 19) 山田秀治, 佐伯善機, 山本 健, 小林 勉, 村上 誠一: PEEP 付加時の腎機能低下と ADH, レニン, アンギオテンシン II および α -ANP の変化. *麻酔*, **39**, 1148-1152 (1990).

Hemodynamic and Hormonal Changes in Renal Dysfunction Induced by Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV) with Positive End-Expiratory Pressure (PEEP), and Effect of Drugs on the Dysfunction Shuji Yamada, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Jusen Med. Soc., **99**, 1035 — 1049 (1990)

Key words positive end-expiratory pressure (PEEP), renal dysfunction, α -atrial natriuretic peptide, dopamine, dibutyl cyclic AMP

Abstract

This study was performed to investigate the hemodynamic and hormonal changes in renal dysfunction induced by intermittent positive pressure ventilation (IPPV) with positive end-expiratory pressure (PEEP) in 32 anesthetized dogs, and to estimate the effects of dopamine and/or dibutyl cyclic AMP (DBcAMP) on the dysfunction. Blood pressure, pulse rate, creatinine clearance and free water clearance were not significantly changed by PEEP, but the cardiac index (C.I.), renal blood flow (RBF), urine output and fractional sodium excretion (FE_{Na}) were decreased significantly. In hormonal changes, renin activity and plasma concentrations of antidiuretic hormone (ADH) and angiotensin II were not changed significantly, but the plasma concentration of α -atrial natriuretic peptide (α -ANP) was significantly decreased hour by hour. In conclusion, the decrease of urine output could be attributed to the decrease in the plasma concentration of α -ANP and the increase of water and sodium reabsorption in the proximal renal tubule, due to the decreased C. I. and RBF induced by PEEP. The decrease in the plasma concentration of α -ANP might be caused by the compression of the atria and the decrease of venous return induced by IPPV with PEEP. Dopamine and/or DBcAMP improved urine output and FE_{Na} , irrespective of the decreased C. I. and RBF by PEEP. The restoration of urine output by the drugs could be attributed to the decrease of the water reabsorption in the proximal renal tubule to the level before PEEP. The simultaneous infusion of dopamine and DBcAMP was more effective for the renal dysfunction caused by PEEP, than individual administration of each drug.